PCT ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL Oficina Internacional SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁶ :

(11) Número de publicación internacional:

WO 96/30366

C07D 405/06, A61K 31/495

A1

(43) Fecha de publicación internacional:

3 de Octubre de 1996 (03.10.96)

(21) Solicitud internacional:

PCT/ES95/00033

(22) Fecha de la presentación internacional:

28 de Marzo de 1995 (28.03.95)

Patente europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(81) Estados designados: AU, CA, FI, JP, KR, NO, NZ, US,

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): FERRER INTERNACIONAL, S.A. [ES/ES]; Gran Vía Carlos III, 94, E-08028 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

- (75) Inventores/solicitantes (sólo US): FOGUET AMBROS, Rafael [ES/ES]; Gran Vía Carlos III, 94, E-08028 Barcelona (ES). ANGLADA BURNIOL, Lluis [ES/ES]; Gran Vía Carlos III, 94, E-08028 Barcelona (ES). ORTIZ HERNANDEZ, José A. [ES/ES]; Gran Vía Carlos III, 94, E-08028 Barcelona (ES). SACRISTAN MUÑOZ, Aurelio [ES/ES]; Gran Vía Carlos III, 94, E-08028 Barcelona (ES). CASTELLO BARENYS, Josep María [ES/ES]; Gran Vía Carlos III, 94, E-08028 Barcelona (ES). RAGA CARREÑO, Manuel Mauricio [ES/ES]; Gran Vía Carlos III, 94, E-08028 Barcelona (ES).
- (74) Mandatario: CIVANTO CANTO, Pascual; Plaza Santa Ana, 9, E-28012 Madrid (ES).

Publicada

Con informe de búsqueda internacional.

- (54) Title: POLYMORPHS A AND B OF 1-(DIPHENYLMETHYL)-4-[3-(2-PHENYL-1,3-DIOXOLAN-2-YL) PROPYL]PIPERAZINE
- (54) Título: POLIMORFOS A Y B DE 1-(DIFENILMETIL)-4-[3-(2-FENIL-1,3-DIOXOLAN-2-IL)PROPIL]PIPERAZINA
- (57) Abstract

Two polymorphs A and B of 1-(diphenylmethyl)-4-[3-(2-phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)propyl]piperazine have been identified. A process for producing both polymorphs and the subsequent use thereof are also disclosed.

(57) Resumen

Se han identificado dos polimorfos A y B de 1-(difenilmetil)-4-[3-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)propil]piperazina. Se describe un procedimiento para la obtención de ambos y su uso posterior.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AM	Armenia	GB	Reino Unido	MW	Malawi
AT	Austria	GE	Georgia	MX	México
AU	Australia	GN	Guinea	NE	Níger
BB	Barbados	GR	Grecia	NL	Paises Bajos
BE	Bélgica	HU	Hungria	NO	Noruega
BF	Burkina Faso	IE	Irlanda	NZ	Nueva Zelandia
BG	Bulgaria	IT	Italia	PL	Polonia
BJ	Benin	JP	Japón	PT	Portugal
-		KE	Kenya	RO	Rumania
BR	Brasil Belanis	KG	Kirguistán	RU	Federación Rusa
BY		KP	República Popular	SD	Sudán
CA	Canadá	N.	Democrática de Corea	SE	Suecia
CF	República Centroafricana	KR	República de Corea	SG	Singapur
CG	Congo	KZ	Kazajstán	SI	Eslovenia
CH	Suiza	LI	Liechtenstein	SK	Eslovaquia
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Camerún	LR LR	Liberia	SZ	Swazilandia
CN	China	LR LT		TD	Chad
CS	Checoslovaquia		Lituania Luxemburgo	TG	Togo
CZ	República Checa	LU	Letonia	TJ	Tayikistán
DE	Alemania	LV		ŤŤ	Trinidad y Tabago
DK	Dinamarca	MC	Mónaco	UA	Ucrania
EE	Estonia	MD	República de Moldova	UG	Uganda
ES	España	MG	Madagascar		Estados Unidos de América
FI	Finlandia	ML	Mali	US	Uzbekistán
FR	Francia	MN	Mongolia	UZ	•
GA	Gabón	MR	Mauritania	VN	Viet Nam

5 POLIMORFOS A Y B DE 1-(DIFENILMETIL)-4-[3-(2-FENIL-1,3-DIOXOLAN-2-IL) PROPIL] PIPERAZINA

La presente invención se refiere a nuevos polimorfos A
y B de 1-(Difenilmetil)-4-[3-(2-fenil-1,3-dioxolan-2il)propil]piperazina, compuesto que se conoce como Dotarizina
(OMS).

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa el Espectro de IR del polimorfo

A de Dotarizina en el rango de 4000 a 400 cm⁻¹.

La Figura 2 representa el Espectro de IR del polimorfo A de Dotarizina en el rango de 2000 a 400 cm⁻¹.

La Figura 3 representa el Termograma de "Differential Scanning Calorimetry" (DSC) del polimorfo A de Dotarizina.

La Figura 4 representa el Difractograma de Rayos X del polimorfo A de Dotarizina.

La Figura 5 representa el Espectro de IR del polimorfo B de Dotarizina en el rango de 4000 a 400 cm⁻¹.

25 La Figura 6 representa el Espectro de IR del polimorfo B de Dotarizina en el rango de 2000 a 400 cm⁻¹.

La Figura 7 representa el Termograma de "Differential Scanning Calorimetry" (DSC) del polimorfo B de Dotarizina.

2

La Figura 8 representa el Difractograma de Rayos X del polimorfo B de Dotarizina.

Descripción detallada de la Invención

5

10

15

20

25

1-(Difenilmetil)-4-[3-(2-fenil-1,3-El compuesto dioxolan-2-il)propil]piperazina tiene acción antiserotoninérgica (5 $\mathrm{HT_{1C}}$ y 5 $\mathrm{HT_{2}}$) y antagonista del calcio. Es eficaz en la profilaxis de la migraña y en el tratamiento del vértigo. La obtención de este compuesto está descrita en la patente EP 97340, asignándosele en ella un punto de fusión de 93-97°C. Los solicitantes han descubierto que Dotarizina presenta dos nuevos polimorfos, A y B, cuyos puntos de fusión 100 y 103°C. Los termogramas entre ambos "Differential Scanning Calorimetry" (DSC) de ambos polimorfos no presentan diferencias significativas, según se ilustra en las Figuras 3 y 7. No obstante, los solicitantes han descubierto que los espectros de IR sí presentan diferencias significativas especialmente en el rango 1100 - 900 cm-1 según puede apreciarse en los espectros de IR ampliados de las Figuras 2 y 6. El polimorfo A de Dotarizina se caracteriza por presentar bandas a 2962, 2949, 2808, 2767, 1446, 1040, 1025, 1002, 993, 970, 960, 761 y 707 cm⁻¹ y el polimorfo B se caracteriza por presentar bandas a 2961, 2883, 2812, 2777, 2760, 1448, 1283, 1058, 1042, 1029, 1006, 978, 951, 758 y 703 cm⁻¹ (Figuras 1 y 5). La presente solicitud presenta un procedimiento para obtener selectivamente las dos formas polimórficas de la Dotarizina. En efecto, la forma A

3

se obtiene por cristalización en metanol, en tanto que la forma B se obtiene por cristalización en n-hexano.

Es recomendable el empleo del polimorfo A para la preparación de composiciones farmacéuticas en forma de gotas (suspensiones), en tanto que es preferible el uso del polimorfo B para preparar cápsulas y otras formas sólidas.

Los polimorfos A y B de Dotarizina, mezclados con los excipientes farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse a dosis diarias comprendidas entre 50 y 150 mg.

Los siguientes ejemplos ilustran la obtención de los polimorfos A y B de Dotarizina y de formulaciones farmacéuticas que los contienen. Los ejemplos no se orientan a limitar la amplitud de la invención, según se ha definido, o como se reivindica más adelante.

15

10

5

Ejemplo 1

Polimorfo A de 1- (Difenilmetil) -4-[3-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il) propil] piperazina

- Se disuelven 11,2 g de Dotarizina en 56 ml de metanol a reflujo. Se filtra la disolución formada y se deja cristalizar a temperatura entre 20 y 25°C con agitación suave. Se forma un sólido cristalino que una vez seco pesa 9,9 g (rendimiento 88,5 %).
- Espectro de IR (KBr), rango de 4000 a 400 cm⁻¹:
 Figura 1

Espectro de IR (KBr), rango de 2000 a 400 cm⁻¹: Figura 2

PCT/ES95/00033

4

Termograma de "Differential Scanning Calorimetry"

(DSC): Figura 3

Difractograma de Rayos X: Figura 4

5 <u>Ejemplo 2</u>

Polimorfo B de 1- (Difenilmetil) -4-[3-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il) propil] piperazina

Se disuelven 10 g de Dotarizina en 100 ml de n-hexano a reflujo. Se filtra la disolución formada y se deja cristalizar a temperatura entre 20 y 25°C con agitación. Se forma un sólido cristalino que una vez seco pesa 7,6 g (rendimiento 76 %).

Espectro de IR (KBr), rango de 4000 a 400 cm⁻¹:

15 Figura 5

Espectro de IR (KBr), rango de 2000 a 400 cm⁻¹:

Figura 6

Termograma de "Differential Scanning Calorimetry"

(DSC): Figura 7

20 Difractograma de Rayos X: Figura 8

PCT/ES95/00033

5

Ejemplo 3

Gotas

Fórmula por 100 ml:

5	Polimorfo A de Dotarizina	7,50 g
	Sacarosa	30,00 g
	Celulosa microcristalina RC-581	1,00 g
	Carboximetilcelulosa sódica	0,10 g
	Sacarina sódica	3,50 g
10	p-Hidroxibenzoato de metilo	0,15 g
	p-Hidroxibenzoato de propilo	0,03 g
	Polisorbato 80	0,20 g
	Agua destilada c.s.h	100,00 ml
15	Ejemplo 4	
15	Ejemplo 4 Cápsulas	
15		
15	Cápsulas	50,0 mg
15	Cápsulas Fórmula por cápsula:	50,0 mg 2,0 mg
20	Cápsulas Fórmula por cápsula: Polimorfo B de Dotarizina	
	Cápsulas Fórmula por cápsula: Polimorfo B de Dotarizina	2,0 mg
	Cápsulas Fórmula por cápsula: Polimorfo B de Dotarizina	2,0 mg 8,0 mg
	Cápsulas Fórmula por cápsula: Polimorfo B de Dotarizina	2,0 mg 8,0 mg 50,0 mg

25

10

15

20

25

Reivindicaciones

- 1*) Polimorfo A de 1- (Difenilmetil) -4-[3-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)propil]piperazina caracterizado por presentar bandas de IR a 2962, 2949, 2808, 2767, 1446, 1040, 1025, 1002, 993, 970, 960, 761 y 707 cm⁻¹ según las Figuras 1 y 2.
 - 2*) Polimorfo B de 1- (Difenilmetil) -4-[3-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)propil]piperazina caracterizado por presentar bandas de IR a 2961, 2883, 2812, 2777, 2760, 1443, 1283, 1058, 1042, 1029, 1006, 978, 951, 758 y 703 cm⁻¹ según las Figuras 5 y 6.
 - 3*) Un procedimiento para la obtención del polimorfo

 A de 1-(Difenilmetil)-4-[3-(2-fenil-1,3-dioxolan-2il)propil]piperazina por cristalización del compuesto en
 metanol.
 - 4°) Un procedimiento para la obtención del polimorfo

 B de 1-(Difenilmetil)-4-[3-(2-fenil-1,3-dioxolan-2il)propil]piperazina por cristalización del compuesto en nhexano.
 - 5°) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad del polimorfo, según las reivindicaciones 1 y 3, eficaz en la profilaxis de la migraña y en el tratamiento del vértigo, y los excipientes farmacéuticamente aceptables.
 - 6.) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad del polimorfo, según las reivindicaciones 2 y 4, eficaz en la profilaxis de la migraña y en el tratamiento del vértigo, y los excipientes farmacéuticamente aceptables.

7

7°) - Un método para la profilaxis de la migraña y el tratamiento del vértigo, que consiste en administrar al enfermo una cantidad efectiva del compuesto de las reivindicaciones 1, 3 y 5 para aliviar tales condiciones.

5

8°) - Un método para la profilaxis de la migraña y el tratamiento del vértigo, que consiste en administrar al enfermo una cantidad efectiva del compuesto de las reivindicaciones 2, 4 y 6 para aliviar tales condiciones.

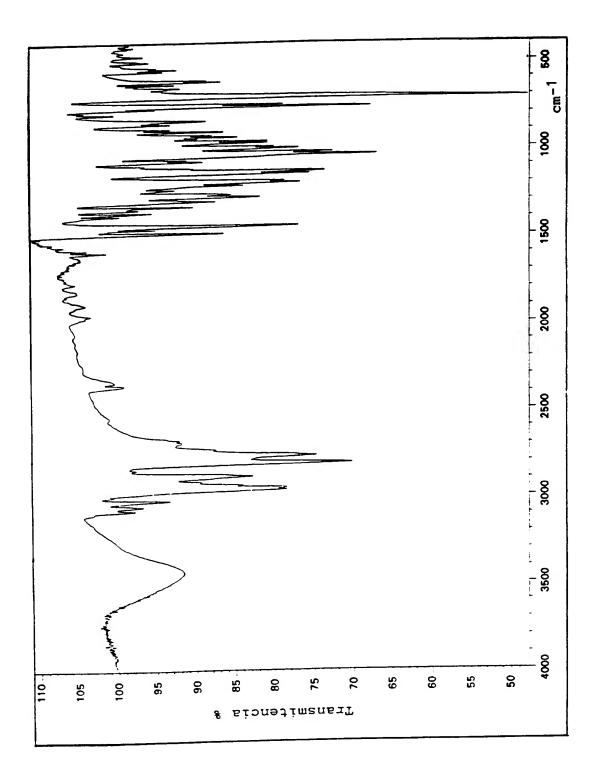
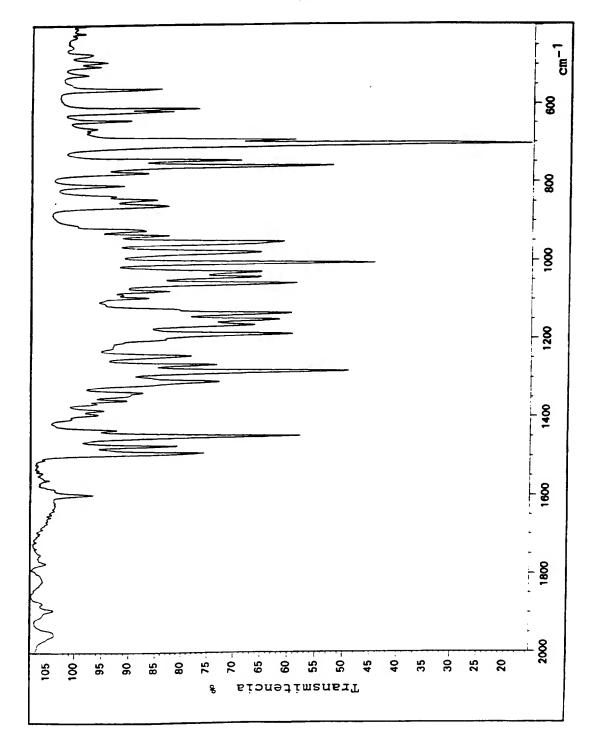
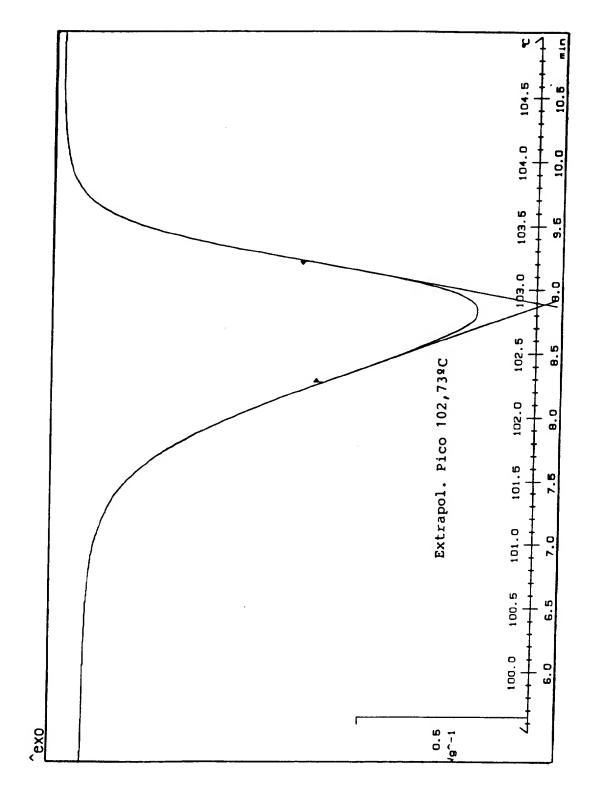


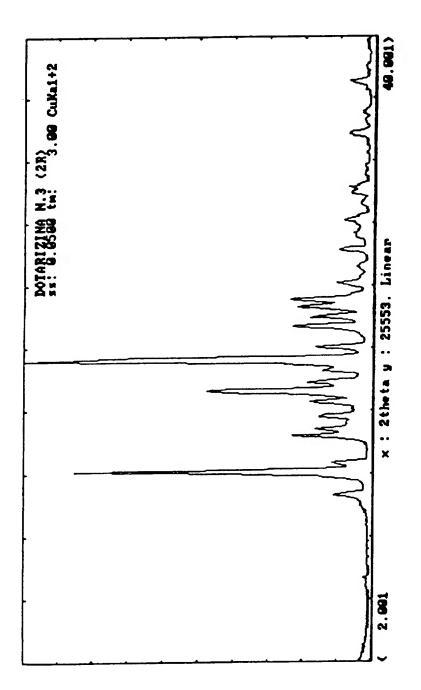
Fig. 1: Espectro de IR del Polimorfo A de Dotarizina (4000 - 400 cm-1).



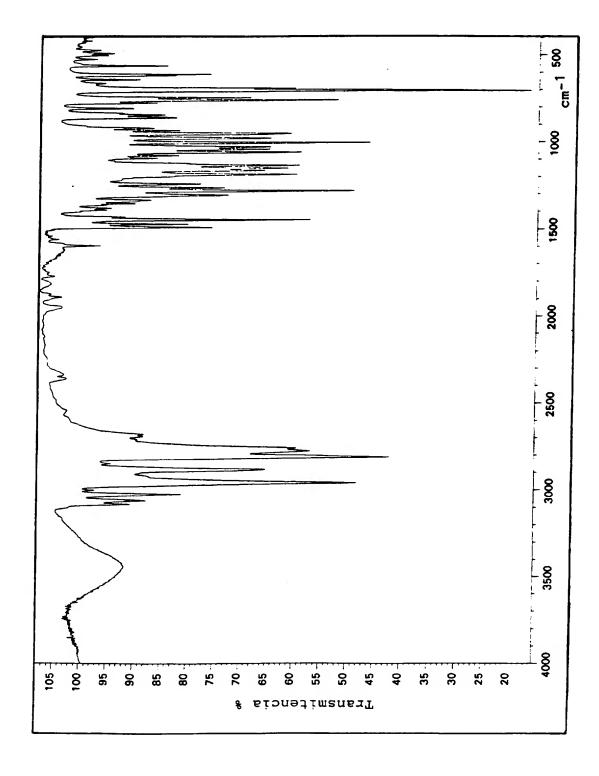
Espectro de IR del Polimorfo A de Dotarizina (2000 - 400 cm-1). Fig. 2:



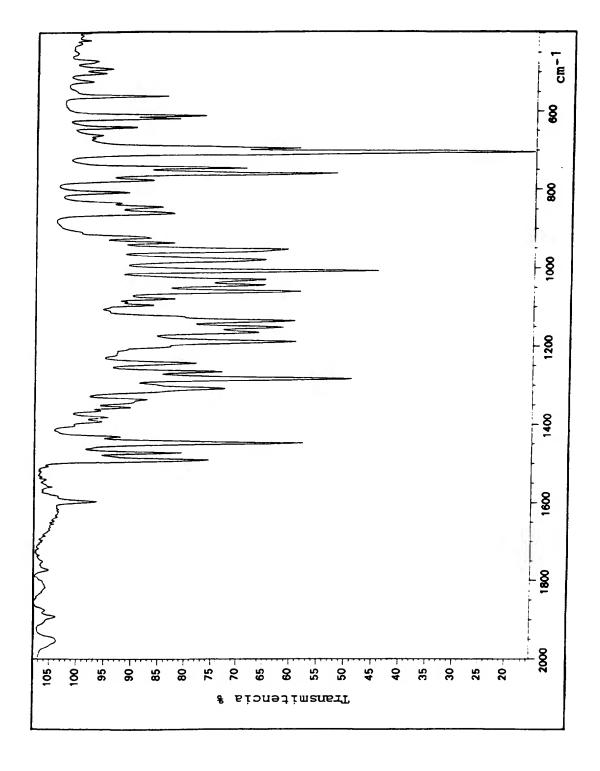
Termograma del Polimorfo A de Dotarizina (Differential Scanning Calorimetry) Fig. 3:



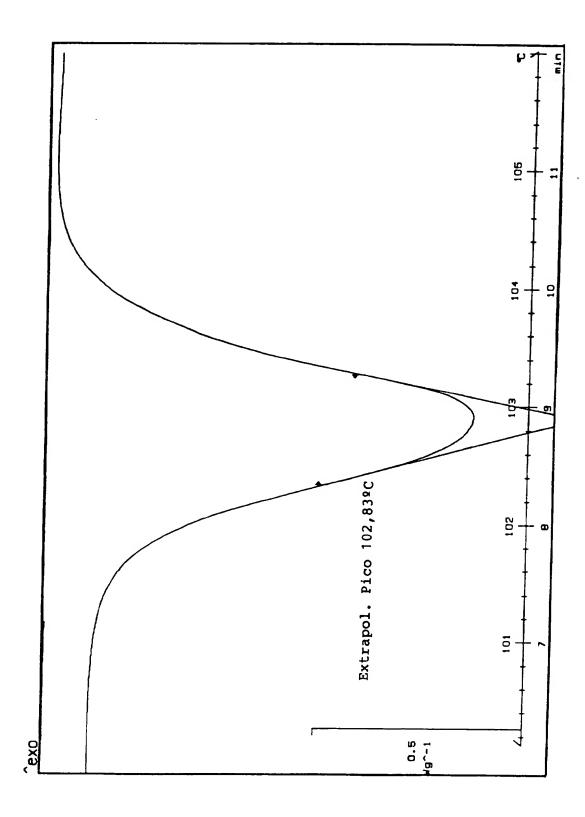
Difractograma de Rayos X del Polimorfo A de Dotarizina. Fig. 4:



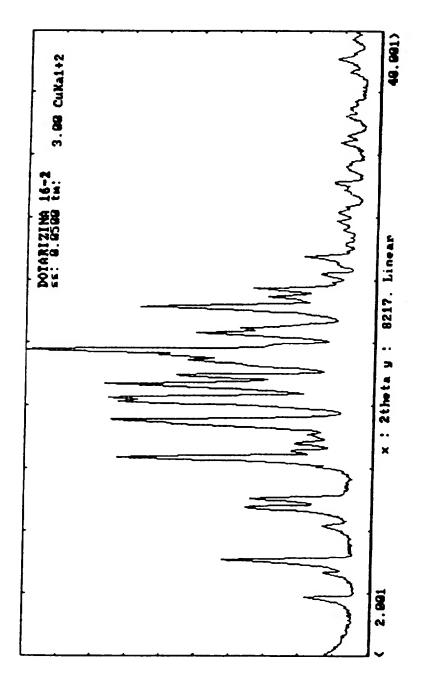
Espectro de IR del Polimorfo B de Dotarizina (4000 - 400 cm-1). Fig. 5:



Polimorfo B de Dotarizina (2000 - 400 cm⁻¹). Espectro de IR del Fig. 6:



Termograma del Polimorfo B de Dotarizina (Differential Scanning Calorimetry). Fig. 7:



Difractograma de Rayos X del Polimorfo B de Dotarizina. Fig. 8:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern ial Application No
PCT/ES 95/00033

A. CLASSI IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER C07D405/06 A61K31/495		
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national cl	assification and IPC	
B. FIELDS	SEARCHED		
Minimum de IPC 6	ocumentation searched (classification system followed by classification sy	ication symbols)	
Documentat	uon searched other than minimum documentation to the extent t	hat such documents are included in the fields s	earched
Electronic d	lata base consulted during the international search (name of data	a base and, where practical, search terms used)	
C DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of t	he relevant passages	Relevant to claim No.
X	ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RI vol.37, no.10, 1987, AULENDORF pages 1103 - 1107 S. GUBERT ET AL. 'Synthesis of N-Benzhydrylpiperazine Derivat Calcium Antagonists' see page 1104 - page 1106; examuse page 1107, column 1, line	ESEARCH, DE Some ives as mple 17	1,3,5,7
A	EP,A,O 097 340 (FERRER INTERNA January 1984 cited in the application see page 12; claims; example 1		1-8
	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.
* Special consumer of the cons	ategories of cited documents: ment defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance r document but published on or after the international date in the publication of the state of the stablish the publication date of another on or other special reason (as specified) ment referring to an oral disclosure, use, exhibition or means ment published prior to the international filing date but than the priority date claimed	"T" later document published after the in or priority date and not in conflict octed to understand the principle or invention "X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the "Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an document is combined with one or ments, such combination being obvin the art. "&" document member of the same pate	sternational filing date with the application but theory underlying the section of the considered to document is taken alone the claimed invention inventive step when the more other such document to a person skilled
	e actual completion of the international search	Date of mailing of the international	
ą.	12 December 1995	20. 12. 95	
Name and	mailing address of the ISA	Authorized officer Zervas, B	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

miormation on patent family members

Inter Jal Application No
PCT/ES 95/00033

Publication date	Patent family member(s)	Publication date
04-01-84	JP-B- 702 JP-A- 5906	20-05-86 25742 22-03-95 2577 10-04-84 33797 28-11-89
	date	04-01-84 CA-A- 120 JP-B- 702 JP-A- 5906

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solici atemacional Nº

PCT/FS 95/00033

A. CLASIF	FICACION DE LA INVENCION CO7D405/06 A61K31/495		
Según la cla	sificación internacional de patentes (CIP) o según la clasificación naci	onal y la CIP	
B . SECTO	RES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA		
Documentad CIP 6	ción minima consultada (sistema de clasificación seguido de los simbo CO7D		de les sestems comprendides por
la busqueda			
Base de date utilizados)	os electrónica consultada durante la busqueda internacional (nombre e	le la base de datos, y cuando sea aplicab	ie, terminos de ousqueda
C. DOCUM	MENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		N° de las reivindicaciones
Categona®	Identificación del documento, con indicación, cuando se adecuado,	de los pasajes pertinentes	pertinentes
X	ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESERVOL.37, num.10, 1987, AULENDORF Dipáginas 1103 - 1107 S. GUBERT ET AL. 'Synthesis of Son N-Benzhydrylpiperazine Derivative Calcium Antagonists' ver página 1104 - página 1106; ejver página 1107, columna 1, línea línea 32 EP,A,O 097 340 (FERRER INTERNACIO	me s as emplo 17 11 -	1,3,5,7
	Enero 1984 citado en la solicitud ver página 12; reivindicaciones; 13	ejemplo	
lin iin	la conunuación del Recuadro C se relacionan	X Véase el Anexo de la familia de	patentes.
* Categoria 'A' docur consi 'E' docum tació 'L' docum de pr publi 'O' docum pleo, 'P' docur pero	mento que define el estado general de la tècnica, no derado como particularmente pertinente nento antenor, publicado ya sea en la fecha de presenni internacional o con postenordad a la misma mento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) nondad o que se cita para determinar la fecha de cación de otra cita o por una razón especial (como la especificada) mento que se refiere a una divulgación oral, a un ema una exposición o a cualquier otro upo de medio	To documento ulterior publicado con pi presentado internacional o de prio con la solicitud, pero que se cita pa teoria que consutuye la base de la i documento de particular importanci no puede considerarse nueva o no actividad inventiva cuando se consi vivención reinvindicada implique a documento este combinado con or combinación sea evidente para un esta documento que forma parte de la maria de la maria de expedición del presente in	ridad y que in cista en recipio o la nvención a; la invención reivindicada puede considerarse que implique dera el documento aisladamente no puede considerarse que la cuvidad inventiva cuando el o u otros documentos, cuya experto en la materia ausma familia de patentes
	12 Diciembre 1995	20.12.95	
Nombre y	ndirección postal de la Administración encargada de la búsqueda nal European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Zervas, B	

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informacion sobre miembros de la familia de patentes

Solici nternacional N°
PCT/ES 95/00033

EP-A-0097340 04-01-84 CA-A- 1204747 20-05-86 JP-B- 7025742 22-03-95 JP-A- 59062577 10-04-84	Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación		o(s) de la e patentes	Fecha de publicación	
US-A- 4883797 28-11-89		04-01-84	JP-B-	7025742	22-03-95	